

# ЕПІЛЕПСІЯ: ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Л.Б. Мар'єнко,  
Львівський медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

**З**а підтримки Міністерства охорони здоров'я України з 6 по 8 квітня у м. Києві відбулася Міжнародна неврологічна конференція «Досягнення неврології», що була організована Національною медичною академією післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Ужгородським національним університетом та Харківським національним медичним університетом спільно з Міжнародною академією медичної освіти (ГО «МАМО»).

На даному заході була представлена секція з епілепсії, на якій ми виступили з доповіддю на тему «Епілепсія: починати лікування, коли впевнений в діагнозі».

За статистичними даними, в Україні на епілепсію страждає близько 1% населення. У наш час в клінічну практику починають впроваджуватись результати фармакогенетичних досліджень, на меті яких є вивчення генетичних чинників, що впливають на хімічні перетворення протиепілептичних препаратів в організмі пацієнта, однак вони потребують поглибленого вивчення та адаптації до умов сьогодення.

Цього року у виданні *Epilepsia* було опубліковано статтю Robert S. Fisher et al. «Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology» (2017; 58(4):522-530), в якій було представлено робочу класифікацію типів епілептичних нападів та класифікацію епілепсії за етіологією. Попередні класифікації нападів були засновані на анатомії та включали напади скроневі, лобної, тім'яної, потиличної долі, дієнцефальні або стовбурові напади. Сучасні дослідження змінили наше уявлення про патофізіологічні механізми, що беруть участь у розвитку нападів, і показали, що епілепсія може бути хворобою нейронної мережі, а не тільки симптомом локального пошкодження мозку. Щодо етіології, то термін «ідіопатична епілепсія» пропонується змінити на «генетичну», а «криптогенну епілепсію» на «невідомої етіології», проте існує ймовірність, що, враховуючи перебіг захворювання, дані нейровізуалізації та зміни на ЕЕГ, згодом може підтвердитися вірогідність її генетичного походження або симптоматичного. Симптоматична епілепсія в новій класифікації буде розділена на чотири групи: структурна (має чіткий субстрат на МРТ), метаболічна (генетичні дитячі форми), імунна та інфекційна.

Оскільки імплементація нової класифікації епілептичних нападів та епілепсії буде тривати деякий час, актуальним залишається проблема доцільності

лікування епілепсії після виникнення першого епілептичного нападу

Чи завжди лікар впевнений у точності діагнозу? У 2014 р. Міжнародна протиепілептична ліга (ILAE) прийняла нове практичне визначення епілепсії: епілепсія – це захворювання головного мозку, яке встановлюється за наявності: 1) щонайменше двох неспровокованих (або рефлексорних) нападів, які відбуваються з інтервалом не менше ніж 24 годин; 2) одного неспровокованого (або рефлексорного) нападу та ймовірності наступних нападів, що відповідає загальному ризику рецидиву ( $\geq 60\%$ ) після двох неспровокованих нападів у наступні 10 років; 3) діагнозу епілептичного синдрому.

Які можливі варіанти виникнення першого епілептичного нападу? Найчастіше перший напад розглядають як судомний тоніко-клонічний, у зв'язку з його драматичною клінічною картиною. Під час діагностики важливо встановити, чи не було вогнищового початку нападу (аури) та уточнити наявність попередніх пароксизмальних розладів у пацієнта, які не розглядались як епілептичні напади, наприклад, прості вогнищеві (без втрати свідомості) дисмnestичні приступи (déjà vu, або jamais vu), вегетативні, сенсорні напади, епізоди порушення свідомості у структурі складних вогнищевих нападів тощо. Для уточнення генезу першого епілептичного нападу потрібно якісно з'ясувати умови його виникнення, тобто визначити чи не був він спровокованим (неспанням, впливом токсинів, вживанням проконвульсивних лікарських засобів, метаболічними розладами тощо). Крім цього, необхідно пам'ятати про гострий симптоматичний епілептичний напад (ГСЕН), який виникає у гострому періоді (7 днів) тяжких неврологічних захворювань: інсульт, черепно-мозкова травма, в активній фазі інфекції центральної нервової системи (ЦНС). ГСЕН розглядається як можливий фактор ризику розвитку епілепсії в майбутньому, але не є дебютом епілепсії в теперішньому часі. Так званий віддалений неспровокований симптоматичний епілептичний напад (на ґрунті наявного структурного ураження мозку) підпадає під діагноз «епілепсія». Напади у структурі епілептичних вікозалежних синдромів (ювенільна міоклонічна епілепсія, абсанси, роландична епілепсія) є правомірним діагностичним критерієм. Нарешті, перший епілептичний напад може бути з невідомою етіологією, що потребує уточнення та спостереження (рисунок). Згідно з практичним клінічним визначенням епілепсії, у більшості випадків ризик рецидиву невідомий. Однак,

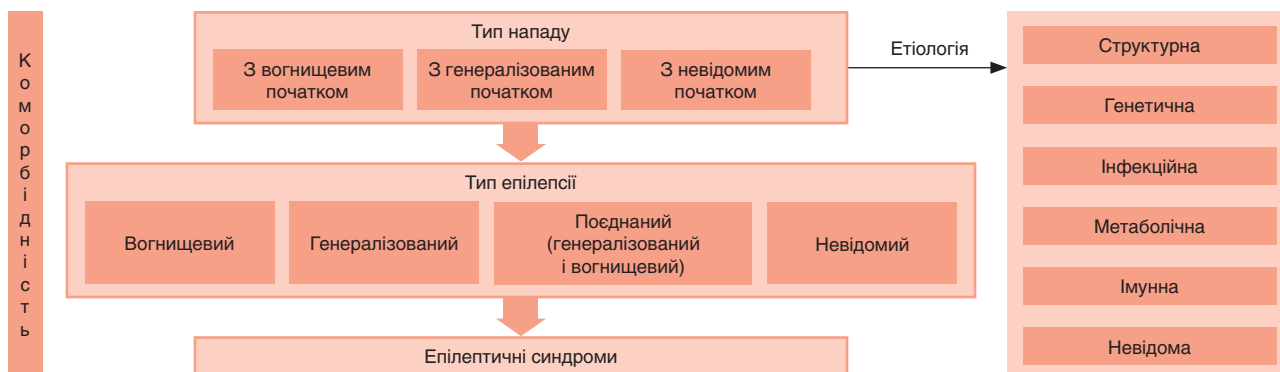


Рисунок. Рамкова класифікація епілепсій

Адаптовано згідно з Robert S. Fisher, J. Helen Cross et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / Epilepsia. 58(4):522-530, 2017.

якщо лікар знає, що у пацієнта є патологія, яка створює стійку схильність до неспровокованих нападів і ризик рецидиву є порівняним із таким у осіб із двома неспровокованими нападами (загальноприйнятий критерій епілепсії), то після першого нападу діагноз «епілепсія» є обґрунтованим. Пороговий рівень рецидиву, звісно, вказати важко, але після двох неспровокованих нападів цей показник становить близько 60-90%.

Відповідно до рекомендацій Американської академії неврології (AAN) та Американського товариства з вивчення епілепсії (AES, 2015), дорослі з першим неспровокованим нападом мають бути повідомлені, що ризик повторних нападів без лікування є найвищим у найближчі 2 роки (21-45%) (рівень A), а клінічні ознаки, пов'язані з цим ризиком, включають інформацію про попереднє пошкодження мозку (рівень A), епілептиформну активність на ЕЕГ (рівень A), значиму патологію на МРТ (рівень B), нічні напади (рівень B). Негайний початок протиепілептичного лікування, порівняно з його відтермінуванням до появи 2-го нападу, зменшує ризик повторних нападів у перші два роки (рівень B), але не впливає на більш довготерміновий прогноз.

Перед призначенням протиепілептичного лікування необхідно провести диференційну діагностику основних патологічних станів, що подібні епілептичним нападам. Це, передусім, психогенні неепілептичні напади, синкопальні стани, що супроводжуються судомним компонентом (конвульсивний синкоп), панічні атаки, парасомнії, транзиторні ішемічні атаки, пароксизмальні дистонії. Для розпізнавання епілептичного нападу та його диференціації від інших пароксизмальних станів потрібно передусім встановити причину втрати чи порушення свідомості (анамнез, опис приступу свідками, результати ЕЕГ, МРТ, обстеження серцево-судинної системи за показаннями тощо). Так, наприклад, синкопи часто бувають симптомом соматичного і/або неврологічного захворювання та спостерігаються в середньому у 3-4 випадках на 1 тис. населення. Близько 25% осіб переносять хоча б один синкопальний епізод у житті. Найчастіше зомління спостерігається в людей похилого віку (6:1000), а діагностика епілепсії через низьку настороженість лікарів до цієї патології у вказаній категорії, на жаль,

є незадовільною, і тому диференціація цих станів є ускладненою. Оскільки відсутня загальновизнана концепція щодо патогенезу синкопальних станів, тому різняться й численні класифікації вказаних станів. Навіть їх поділ на два класи: нейрогенні та соматогенні, є досить умовним, особливо в ситуаціях, коли немає чітких змін у нервовій або соматичній сфері. Найважливіша принципова різниця у патогенезі синкопу та епілептичного нападу, тому відрізняється й перебіг клінічної картини. Так передсинкопальний стан (ліпотимія) триває зазвичай від декількох секунд до 1-2 хвилин, супроводжується продромальними симптомами церебральної ішемії (відчуття дискомфорту, нудота, поява холодного поту, затуманений зір, запаморочення, шум у вухах та ін.) та відчуттям тривоги, страху, прискореним серцевиттям, онімінням деяких ділянок тіла. Клініка синкопу в деталях відрізняється від судомного нападу: втрата свідомості від 6 до 60 секунд, часто з'являється блідість шкіри і зниження м'язового тону, очі закриті або «закотилися», мідріаз зі зниженими зіничними реакціями, зниження АТ, слабкий лабільний пульс. Іноді при глибоких синкопах можлива поява кількох клонічних або тоніко-клонічних посмикувань (так званий конвульсивний синкоп), мимовільне сечовипускання та досить рідко дефекація. Після зомління хворий швидко приходить до тями, правильно орієнтується у просторі й часі, однак виглядає блідим, може бути наляканим, з відчуттям тривоги. Крім того, може спостерігатись тахікардія, прискорене дихання, відчуття втоми, водночас як постіктальний стан при епілепсії супроводжується приголомшенням, сонливістю, триває до 30 хвилин з поступовим відновленням свідомості та може завершуватись глибоким сном.

Смертність при кардіогенних синкопах досягає 50% протягом 3-х років після першого епізоду, тому важливо виключити механічні перешкоди кровотоку: аортальний стеноз, гіпертрофічну кардіоміопатію, ТЕЛА, вроджені вади серця, тампонаду серця, та порушення ритму серця: пароксизмальні браді-/тахіформи, синдром слабкості синусового вузла (СССВ), атріовентрикулярні (АВ) блокади (синдром Морганьї-Адамса-Стокса).

Серед нейрогенних синкопів найчастішим є вазовагальний, який зустрічається у 28-93,1% випадках.

Ситуаційно-спровокований синкоп виникає під час різкого підвищення внутрішньогрудного тиску (кашель, проба Вальсальви, ніктуричні синкопи, синкопи при дефекації).

Синкопальні стани при судинних ураженнях головного мозку рідко бувають ізольованими без супутньої неврологічної симптоматики, адже при цьому фактично йдеться про минуше порушення мозкового кровообігу так звана «обморокоподібна» форма минушого порушення мозкового кровообігу (за Л.Г. Єрохіною). Клінічна особливість полягає у появі непритомного стану слідом за рухом голови у сторони (синдром Унтерхарнштейдта) або назад (синдром Сікстинської капели).

На сьогодні дискусійним залишається питання про початок лікування епілепсії, оскільки таке рішення не завжди приймається після за встановлення діагнозу епілепсії. Враховуються індивідуальні потреби, бажання пацієнта, співвідношення ризику та користі, допустимі варіанти терапії, побічні явища та, звісно, економічна складова. У деяких випадках, згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії у дорослих» (затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 17.04.2014 № 276), протиепілептична терапія призначається відразу після першого нападу. Найчастіше це дебют у вигляді епілептичного статусу, коли діагностовано одну з форм ідіопатичної генералізованої епілепсії та якщо наявна одна зі злоякісних форм епілепсії дитинства (епілептична енцефалопатія: синдром Отахара, Веста, Леннокса-Гасто, Драве та ін.). Існують ситуації, які не потребують негайного призначення протиепілептичної терапії, а саме: ідіопатична фокальна епілепсія дитячого віку зі значними шансами на доброякісний перебіг (доброякісна роландична, потилична епілепсія та ін.) та ГСЕН. У випадках, коли неможливо отримати своєчасну медичну допомогу при повторному епілептичному нападі, якщо передбачаються травмонебезпечні напади або приступи в соціально активний час та за присутності епілептиформної активності на інтеріктальній ЕЕГ, доцільно призначити лікування вже після першого припадку.

Що стосується загальних рекомендацій стосовно лікування, то за можливості необхідно дотримуватися монотерапії, адекватно підібраним протиепілептичним препаратом (ПЕП) щодо типу нападу, форми епілепсії та індивідуальних характеристик пацієнта (його вік, стать, маса, коморбідність, планування вагітності). Політерапія ніколи не повинна призначатись як початкова (Карлов, 2010). За ефективністю лікування пацієнтів прийнято розділяти на дві групи: у першій напади зникають при застосуванні невисоких доз ПЕП без побічних ефектів (легко контрольовані) або при застосуванні високих доз ліків у політерапії, часто з побічними ефектами (важко контрольовані напади); друга група – фармакорезистентна епілепсія з досягненням найкращого можливого стану (невелика кількість нападів з мінімальним впливом на фізичний

і психоемоційний стан та незначними побічними ефектами) або рефрактерна епілепсія з настільки частими нападами, що слід розглядати альтернативні методи лікування (хірургічні, кетогенну дієту, ВНС).

Раціональна політерапія при фармакорезистентній епілепсії забезпечується комбінацією антиконвульсантів з різним механізмом дії. За результатами низки рандомізованих досліджень, була доведена ефективність даної методики у порівнянні з призначенням ПЕП однакової або подібної дії. Так, найбільш ефективними комбінаціями вважається застосування першого ПЕП з єдиним механізмом дії, другого з декількома (Fröscher, Rösche, 2013). Найбільш ефективні поєднання, згідно з даними G. Glusani, E. Beghi (2013), – це ламотриджин з вальпроєвою кислотою, леветирацетам з вальпроєвою кислотою або леветирацетам з топірамамом.

Леветирацетам – протиепілептичний препарат другого покоління. Його хімічна структура відрізняється від інших протиепілептичних препаратів тим, що він є  $\alpha$ -етиліновим аналогом ноотропного засобу пірацетаму. За результатами клінічних досліджень було встановлено, що препарат добре переноситься і має сприятливий фармакокінетичний профіль, що включає мінімальне зв'язування з білками, відсутність печінкового метаболізму та прийом дози двічі на день. На відміну від традиційної терапії, препарат володіє широким діапазоном безпеки і не вимагає проведення моніторингу вмісту в сироватці крові. Леветирацетам не взаємодіє з іншими протиепілептичними засобами. Механізм дії відрізняється його впливом на три класичні шляхи: стимуляція натрієвих каналів, активація низьковольтажних (Т-типу) кальцієвих каналів та безпосередній вплив на гамма-аміномасляну кислоту (ГАМК). Біодоступність препарату сягає 95%, при цьому зв'язування з білками плазми до 10%, що є клінічно не значимим.

Навіть при адекватно підібраній терапії у науковій літературі описано більше 40 причин зриву ремісії при епілепсії. До них належать незалежні причини, наприклад розвиток толерантності, інтеркурентні хвороби, ятрогенні фактори, що пов'язані з діями лікаря, коли призначається неадекватний препарат у невідповідній дозі, а також астеногенні чинники, що пов'язані з некомплаєнтністю пацієнта.

Зняття діагнозу епілепсії є досить кропіткою працею, адже термін «ремісія епілепсії» або «одужання від епілепсії» не рекомендовано використовувати, оскільки пацієнт ніколи не зможе мати настільки низький ризик виникнення нападів, як особи в загальній популяції. Термін «епілепсія розрішена» рекомендується застосовувати до пацієнтів, які не мали нападів упродовж 10 років, останні 5 з яких – без вживання ПЕП, а також для осіб з вікозалежними синдромами епілепсії, які перейшли відповідний вік. Якщо епілепсія розрішена, то мають на увазі, що людина більше не страждає на епілепсію, хоча немає гарантії, що вона не може відновитися.